

## 小児受診者の採血残余検体を用いた B 型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究分担者 森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学分野 教授  
研究協力者 中嶋 有美子 長崎大学病院小児科 講師

### 研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス感染の実態を把握するために、病院受診者の残余検体を用いて調査を行った。当院で採血検査を受けた 0～16 歳未満の児を対象とし、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。HBs 抗原はルミパルス HBsAg-HQ で、HBc 抗体はルミパルス HBcAb-N を用いて、計 190 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、複数の高感度の検査法で確認されたものを陽性とした場合 0%、現行で標準的に用いられているルミパルス II HBsAg での陽性率は 0%であった。HBc 抗体陽性率は 1.05%であった。高感度 HBsAg 測定法や高感度 PCR 法を用いた二次検査では、高感度 PCR 陽性者が 1 人だった。

### A. 研究目的

B 型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児における B 型肝炎感染疫学を明らかにすることが必須であるが、近年、健常小児を対象として侵襲を伴う研究目的のみの為に採血検査を行うことは困難である。また、残余検体を用いる場合には、被験者または保護者の承諾が必要である。こうした問題のため、2000 年以降大規模な疫学調査はなされていない。今回、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で、保護者の不同意を確認の上、連結不可能匿名化を行い、多施設共同による全国調査を行った。

本研究ではさらに、小児期の HBV 水平感染の実態をなるべく正確に把握するために、①高感度 HBs 抗原測定法や高感度 PCR 法など感度のよい測定法を用いた。また、②HBc 抗体を測定して一過性感染も把握するように努めた。

### B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、(1) 母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、(2) 1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、(3) 免疫抑制状態にある児は除外した。

上記基準に該当する検体を選出し、通常診療に用いた残余血清が 400  $\mu$ L 以上ある場合に、採血時年齢、性別、施設と検体をリンクさせた連結不可能匿名化番号を付与し、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原は、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQ を用いて、HBc 抗体は、ルミパルス HBcAb-N を用いて測定した。ルミパルス HBsAg-HQ は 5.0 mIU/mL、ルミパルス HBcAb は 1.0 C. O. I 以上を陽性とした。

二次検査として、HBsAg-HQ 陽性検体については、従来の研究と比較するために、一般に広く使用されているルミパルス II

HBsAg による測定[1.0 (C.O.I)以上を陽性]を行った。HBc 抗体陽性検体は HBs 抗体の測定を行った。

三次検査として、ウイルス核酸を検出するための高感度 PCR 法 (EPAS : 肝炎センター) や抗原検出のための sysmex 超高感度 HBsAg 測定 (名古屋市大) を行った。

HBs 抗原陽性率は、①ルミパルス HBsAg-HQ 陽性に加え、【ルミパルス II HBsAg、sysmex HBsAg、ルミパルス HBcAb-N、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②ルミパルス II HBsAg で陽性のもののみを陽性とした場合の2つの評価方法で記載した。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年 8 月 16 日全部改正、文部科学省・厚生労働省) に従い、通常診療の残余検体を、連結不可能匿名化し、不同意の機会を担保する (病院への掲示、不同意確認書の設置) ことにより、研究を行った。

研究代表者の所属する筑波大学附属病院倫理委員会で本研究について審査・承認を得た。さらに、長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得て、2014 年 8 月～2015 年 6 月の期間に検体収集を行った。

### C. 研究結果

研究期間中に、総計 190 検体の検査が終了した。ルミパルス HBsAg-HQ 陽性判定 (5.0 mIU/mL 以上) は 190 検体中 0 検体で、そのうち、①の HBs 抗原陽性率は 0%、②の HBs 抗原陽性率は 0%であった。

ルミパルス HBcAb 陽性は 190 例中 2 例 (HBc 抗体陽性率 1.05%) であった。このうち HBs 抗体は 2 例とも陰性であり、1 例で高感度 PCR 陽性であった。

### D. 考察

本研究は、B 型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児 HBV 感染実態を明らかにするために行ったものである。従来の HBs 抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いて HBV 感染者をもれなく把握するように努めた。また HBc 抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルス HBsAg-HQ は高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs 抗原陽性率については、上記の 2 つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなく HBV 感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルス II HBsAg 陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

また、HBc 抗体陽性者 2 例ともに HBs 抗体は陰性であった。HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性例の中に、高感度 PCR 陽性が 1 例おり、いわゆる occult HBV infection の可能性が示唆された。

### E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014 年 8 月から 2015 年 6 月までで、合計 190 検体について、検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs 抗原陽性率は 0%であった。従来法による HBs 抗原陽性率は 0%であった。HBc 抗体陽性率は 1.05%であった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

準備中

#### 2. 学会発表

1) 日本小児肝臓研究会 2015. 7. 25-26 (米

子)、B型肝炎ワクチン定期接種化のための小児B型肝炎ウイルス感染疫学調査. 酒井愛子、四柳宏、田中靖人、田川学、和田宏来、小杉山清隆、植竹公明、勝田友博、山本仁、今村淳、高野智子、田尻仁、森岡一朗、牛島高介、関祥孝、中嶋有美子、森内浩幸、岩根紳治、江口有一郎、滝川康裕、須磨崎亮

2) 日本小児感染症学会

2015. 1031-11. 1(福島) B型肝炎ワクチン定期接種化前の小児B型肝炎ウイルス感染疫学調査. 酒井愛子、四柳宏、田中靖人、田川学、小杉山清隆、植竹公明、勝田友博、山本仁、今村淳、高野智子、田尻仁、森岡一朗、牛島高介、関祥孝、中嶋有美子、森内浩幸、岩根紳治、江口有一郎、滝川康裕、須磨崎亮

**G. 知的所有権の取得状況**

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

## 小児HBV感染の疫学調査に関する研究

研究分担者 清原 知子 国立感染症研究所ウイルス第二部主任研究官  
研究協力者 石井 孝司 国立感染症研究所ウイルス第二部第五室室長  
杉山 真也 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター  
溝上 雅史 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター  
研究センター長  
脇田 隆字 国立感染症研究所副所長/ウイルス第二部部長

### 研究要旨

本研究では、小児のHBV感染状況を把握するため、健常人血清を用いたHBs抗原及びHBc抗体陽性率の調査を行ってきた。本年は10才未満の小児検体について、HBc抗体を測定し、陽性率、地域分布を確認した。また、現在のB型肝炎対策の状況を、WHOのHBV Control Verificationにそって検討した。

### A. 研究目的

本研究班に於いて、小児を対象としたB型肝炎の血清疫学調査を続けてきた。本年度は小児における既往歴調査を実施した。これまでの調査結果と合わせて流行状況を把握することが本研究の目的である。

また、WHOのHBV control verificationを元に、現在のB型肝炎対策の状況を検討した。

### B. 研究方法

#### 小児におけるB型肝炎既往歴調査

材料：国立感染症研究所国内血清銀行保管検体。

2010年と2011年に採血した、0-9才児の血清199検体（各年代20検体、1才のみ19検体、12府県）についてHBc抗体検査を行った（表1）。測定にはEnzygnost HBcAb monoclonal（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）を用いた。

倫理面への配慮：各検体は、年齢、性別、

採血地域、採血年情報のみが付与され、個人を特定できるデータは含まない。

#### HBV Control Verification

現時点における日本のB型肝炎コントロールの状況を確認した。

HBV Control VerificationとはWHO Western Pacific Region Office (WPRO)によって実施される地域ごとのB型肝炎コントロール進捗状況を確認するシステムである。

Verificationを希望する国（申請国）から提出されたB型肝炎に関する資料

「Verification Package（添付資料1）」を、B型肝炎の専門家3名からなるVerification Panelが検証し、WPROが提唱するHepatitis B Control Milestoneに到達していることを確認する。日本はすでに最終的なMilestoneに到達していると考えられているが、Verificationを受けていないことと、独自のB型肝炎対策（Selective vaccination：母子感染予防）を取っていたため、評価対象外になっていた。

## “Hepatitis B Control Milestone”

### 第一段階 ～2012年 5才児のHBsAg <2%

・ B型肝炎ワクチンを全国規模の定期接種に組み込む。

・ 新生児への24時間以内の接種  
(HepB0) >65%

・ 3回接種 (HepB3) >85%

### 第二段階 ～2017年 5才児のHBsAg <1%

・ 新生児への24時間以内の接種  
(HepB0) >80%

・ 3回接種 (HepB3) >95%

「Verification Package」の概要は以下の通りである。

I. カントリープロファイル：人口統計（出生数や出産施設等も含まれる）、ワクチンの品質管理やコールドチェーンの状況等。

II. 直近5年間の接種率：B型肝炎ワクチン初回接種率、3回接種完了率。

III. 血清疫学調査：小児対象全国調査。

IV. ワクチン接種率の維持、改善計画（政策、資金源、等を含む）。

## C. 研究結果

### 小児におけるB型肝炎既往歴調査

HBc抗体陽性は3検体、1.5%であった（表2）。いずれも佐賀の検体で、4才女児、5才女児、6才男児であった。

### HBV Control Verification

日本の場合「I. カントリープロファイル」は総務省統計局や厚生労働白書等でデータを揃えることは可能である。しかしながら、「II. 直近5年間の接種率」と「IV. ワクチン接種率の維持、改善計画」については、これまで任意接種であったため該当する資料が存在しない（表3）。

「III. 血清疫学調査」は適切な直近の全国調査が無かったが、本研究班に於いて、全

国規模の疫学調査が2件（血清銀行検体調査、多施設共同研究調査）実施された。

## D. 考察

### 小児におけるB型肝炎既往歴調査

10才未満のHBc抗体陽性率は1.5%で、10代の結果（2.0%）よりやや少なかったが統計学的な有意差は認めらなかった。10才未満のHBc抗体陽性率は同年代のHBs抗原陽性率（0.15%）より高く、この年代においても、キャリア以外の水平感染が危惧される。

興味深いことに、多施設共同研究でのHBs抗原陽性率、HBc抗体陽性率、いずれも、本調査の結果とは数値が異なる（本研究は数に制限があり、過大評価バイアスがかかっているため）が、HBs抗原よりHBc抗体の方が高めに出る傾向は同じで、その比率も近いことから、キャリアとは別に、水平感染リスクが存在することは確実だと考えられる。

### HBV Control Verification

日本がVerification対象外となっていた大きな理由は、WHOが推奨するUniversal vaccinationが導入されていなかったことである。B型肝炎ワクチンの定期接種化の動きに伴い「IV. ワクチン接種率の維持、改善計画」として、予防接種関連法令の整備が見込まれる。「II. 直近5年間の接種率」データについては、定期接種化後の調査が必要である（表3）。

## E. 結論

10才未満の既往歴調査の結果、HBc抗体陽性率は1.5%、九州（佐賀県）に集中していることが明らかとなった。また、他年代同様、HBs抗原陽性率に比べてHBc抗体陽性率の方が高く、一過性の水平感染の存在が疑われた。本邦におけるB型肝炎対策は感染源対策としては充分機能してきたが、水平感染対策、感受性者対策としては不十分である。感受性者対策の導入は、WHOのHBV Control

Verificationを念頭に置いた疾病政策としても有意である。

## **F. 健康危険情報**

該当しない

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. *Vaccine*. 2015 Nov 9;33(45):6037-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.034. Epub 2015 Sep 1.

### **2. 学会発表**

清原知子, 石井孝司, 脇田隆字. 本邦におけるB型肝炎流行状況の調査. 第51回日本肝臓学会総会, 熊本, 2015. 5/21, 22.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

該当しない。

表1. 使用した検体

検査対象	HBc抗体
検体提供	国立感染症研究所国内血清銀行
検体数	200検体
年齢	0-9才（各年齢群20検体、1才群のみ19検体）
性別	男児102検体、女児97検体
収集期間	2010年、2011年
収集地域	12 府県 宮城、山形、福島、茨城、新潟、福井、山梨、長野、 京都、山口、佐賀、宮崎

表2. HBc抗体陽性検体(0-9才)

地域	年齢	性別	採血年
佐賀	4	女	2010
佐賀	5	女	2010
佐賀	6	男	2010

表3. Verification Packageに必要なデータ収集状況

項目	想定される対応	2012年	2016年
A. カントリープロファイル	人口統計、厚労省資料等	○	○
Universal Vaccination	小児定期接種への導入	×	○
B. 直近5年の接種率	接種率調査・流行予測調査	×	流行予測調査開始
C. 血清疫学調査	小児対象全国調査	×	○
D. ワクチン接種率の維持、 改善計画	予防接種関連法令や 実施手順の有無	×	整備予定

**This is an update to the *Guidelines for Certification of Achievement of hepatitis B control goal in the Western Pacific Region, 2007*;**

<http://www.wpro.who.int/entity/immunization/documents/docs/HepBControlCertifGuidelines.pdf>

Steps	Details
<b>1. Prepare verification package</b>	<p><b>A. Complete 2-page report</b></p> <p><b>B. Attach data or graph</b> on hepatitis B vaccination coverage since the start of the program</p> <p><b>C. Attach a report of the serologic survey</b> on the prevalence of chronic hepatitis B infection (HBsAg) among children. This can be an existing published report or an unpublished report that details the following information:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Objectives</li> <li>ii. Methods - including sampling methods (target ages and geographic areas), sample size assumptions (if calculated) including design effect, time period of participant enrollment/specimen collection, exclusion criteria if any, laboratory test used, and testing algorithm.</li> <li>iii. Results - including HBsAg prevalence and confidence intervals by age and if possible by gender, geographic regions, race/ethnicity, urban/rural, socioeconomic status, vaccination status including <math>&lt;/ \geq 24</math>h birth dose. If possible, include a comparison of characteristics between refusals and participants of the study.</li> <li>iv. Discussion - including whether the survey represents the country's population, especially with regards to possible groups at high risk of infection (ie, certain minority groups) and study limitations.</li> </ol> <p><b>D. Attach any other supporting documents</b> the country would like to submit</p>
<b>2. Initiate verification</b>	<p><b>A. Contact the WPRO hepatitis B focal point</b> to assist with the process (contact information below)</p> <p><b>B. Send a letter</b> from the Ministry of Health to the WPRO Regional Director stating:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. interest in initiating the verification process,</li> <li>ii. the 2-page report and supporting documents are provided to be considered for verification of achievement of regional hepatitis B control goals, and</li> <li>iii. the listed person will be the contact person during the verification process.</li> </ol>
<b>3. Assist panel, if needed</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>i. A panel of three experts will be convened to review the verification package. During this process the contact person should be available for clarification that may be requested by the panel.</li> <li>ii. The panel should be in with the country contact within 3-4 weeks with either a request for clarification if needed.</li> <li>iii. A letter will be written from the verification panel to the WHO Regional Director; the Regional Director will inform the country of the panel's decision.</li> </ol>

**Contact Information:**

**Mr Eric Wiesen**

Hepatitis B Focal Point, Expanded Immunization Programme, WHO Western Pacific Regional Office

E-mail: [wiesene@wpro.who.int](mailto:wiesene@wpro.who.int)

Telephone: +(63 2) 528 9034



Country: \_\_\_\_\_ Contact Name: \_\_\_\_\_ E-mail Address: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## Section I. Background on country, immunizations systems, and policy

1. Primary school enrollment (%)
2. Percent of births in health facilities
3. Percent of births attended by skilled practitioner
4. Hepatitis B vaccine schedule history:

Schedules	Year	Nationwide (Yes/No)	Age 1 <sup>st</sup> dose	Age 2 <sup>nd</sup> dose	Age 3 <sup>rd</sup> dose	Age 4 <sup>th</sup> dose (If applicable)
Vaccine first used						
Revision 1						
Revision 2						

5. Definition of timely birth dose (HepB-BD):
  - <24 hours
  - 1-7 days
  - not defined
6. Other services routinely provided as part of the national Hepatitis B programme (check all that apply):
  - Prenatal screening
  - HBIG
  - Treatment
  - Other, specify: \_\_\_\_\_
  - No additional activities
7. Conduct programmes/campaigns to reach the unvaccinated?
  - Yes\*
  - No
  - No
8. Vaccination for high risk groups (e.g., health care workers)?
  - Yes\*
  - No
9. Recent cold chain/Effective Vaccine Management Review?
  - Yes\* (Year \_\_\_\_\_)
  - No
10. Recent Immunization Programme Assessment or Review?
  - Yes\* (Year \_\_\_\_\_)
  - No
11. Recent Data Quality Assessment?
  - Yes\* (Year \_\_\_\_\_)
  - No

## Section II. Vaccination Coverage Data

1. Most recent vaccination coverage:

Most Recent Years	HepB-BD (%)		HepB3 Administrative (%)	HepB3 WHO-estimate (%)	HepB3 Survey (%)	DTP3 Administrative (%)
	1 <sup>st</sup> dose within 24 hours	1 <sup>st</sup> dose given within and after 24 hrs				

2. If coverage figures are low for particular year(s), please describe or provide report\*:
3. Are there known groups of people or geographic areas with low coverage (please list)?
4. Provide district-level coverage in table below or provide data in another format if available:

% Coverage	Year:		Year:	
	HepB-BD # of Districts	HepB3 # of Districts	HepB-BD # of Districts	HepB3 # of Districts
<50%				
50-79%				
80-89%				
90-94%				
≥95%				
Unknown				



## 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績

研究分担者 井上 貴子 名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 助教  
共同研究者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野 教授

### 研究要旨

わが国での 0 歳児への HB ワクチン定期接種の導入に向けて、小児の HBV 感染の実態を調査した。当院小児患者の HBs 抗原陽性率は 0.49%、HBc 抗体陽性率は 2.45%であった。HBV 一過性感染者はキャリア数の数倍以上存在することが予想され、HBV 集団感染や小規模の水平感染が散発していることから、今後小児において HBV 水平感染に対する対策を進める必要があると考えられる。

### A. 研究目的

わが国での 0 歳児への HB ワクチン定期接種の導入に向けて、小児の HBV 感染の実態を調査する。

・当院小児患者の HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率、HBV 母子感染予防処置を行った小児の HBc 抗体価推移を調査し、小児における HBV 感染の現状を把握する。

### B. 研究方法

倫理面への配慮：本検討は予め当院の倫理委員会の承認を得たうえで行った。

・HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体は CLEIA 法 (HISCL HBsAg、HISCL HBcAb、HISCL HBsAb) で測定を行う。

・HBs 抗原および HBc 抗体陽性率算出の母集団は、2011 年 1 月から 2013 年 10 月に当院で検査を受けた 15 歳以下の小児である。HBc 抗体陽性率は、母からの移行抗体や抗 HBs ヒト免疫グロブリン投与の影響が疑われる児を除いた実数から算出する。

・HBV 母子感染予防処置後、2011 年 1 月から 2015 年 4 月の期間内に 1 年 6 か月以上

当院小児科で経過観察を行った 15 歳以下の小児の HBc 抗体価推移を調査する。

### C. 研究結果

・HBs 抗原検査受検者 1821 名中陽性は 9 名で、陽性率は 0.49% であった。内訳は母子感染 5 名、水平感染 2 名、輸血後肝炎 2 名であった。

・HBc 抗体調査受検者 612 名中陽性は 15 名で、陽性率は 2.45% であった。基礎疾患は先天性心疾患 8 名（うち 2 名は輸血歴あり）、母子感染 6 名、悪性腫瘍 1 名であった。

・20 年来、当院で HBV 母子感染予防処置を行った小児の HBV 母子感染成立例はない。経過観察を行った 17 名中 16 名で生後 2 年までに HBc 抗体が陰性化し、1 名で抗体価が再上昇した。

### D. 考察

HBV 一過性感染者はキャリア数の数倍以上存在すると想定される。HBV 母子感染予防処置成功例の HBc 抗体価再上昇は、HBV への暴露を示唆する。小児の日常生活において、母子感染予防のみでは防げない水平感染

が起こっている可能性が示された。

## E. 結論

今後0歳児へのHBワクチン定期接種に加え、HBワクチン接種適応年齢の拡大へと議論を進める必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Susumu Hamada-Tsutsumi, Etsuko Iio, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Masanori Isogawa, Sayuki Iijima, **Takako Inoue**, Kayoko Matsunami, Kazuto Tajiri, Tatsuhiko Ozawa, Hiroyuki Kishi, Atsushi Muraguchi, Takashi Joh, and Yasuhito Tanaka. Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. PLoS ONE. 2015; 10(2): e0118062.
- 2) 大根 久美子, 可児 里美, 大橋 実, 新海 登, **井上 貴子**, 脇本 幸夫, 田中 靖人 HBs 抗体価の測定方法間差～HB ワクチン接種者由来モノクローナル HBs 抗体を用いた検証 臨床病理 63 (8): 907 -912 2015 年 8 月
- 3) **井上 貴子**、田中 靖人 今日の新しい臨床検査—選び方・使い方 (3) 肝疾患 週刊日本医事新報 No. 4771 2015 年 10 月 3 日発行
- 4) **Takako Inoue** and Yasuhito Tanaka. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. Microbial Cell. In revision.

### 2. 学会発表

- 1) **井上 貴子**, 堤 進, 田中 靖人 当院における小児患者の HBc 抗体陽性率および遺伝子型が異なる B 型肝炎ウイルスに対する B 型肝炎ワクチン効果の検討 第 51 回日本肝臓学会総会ワークショップ「疫学からみたウイルス肝炎対策」 2015 年 5 月 21 日～22 日 熊本市
- 2) **井上 貴子**、飯尾 悦子、荻原 貴之、新海 登、松波 加代子、藤原 圭、野尻 俊輔、蜂谷 真代、今枝 憲郎、岡山 直司、田中 靖人 慢性肝炎患と糖尿病・糖代謝異常の関係と糖尿病合併肝細胞癌の臨床的特徴 第 2 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 2015 年 5 月 23 日 下関市
- 3) **井上 貴子**、新海 登、飯尾 悦子、松波 加代子、河島 圭吾、堤 進、村上 周子、五十川 正記、田中 靖人 輸血前スクリーニング検査における高感度 HBsAg 定量法「HBsAg-HQ」の評価 第 19 回日本肝臓学会大会 (JDDW2015) 2015 年 10 月 8 日～11 日 東京
- 4) **Takako Inoue**, Tomoya Iwase, Satomi Kani, Kumiko Oone, Takaaki Goto, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Performance Assessment of Common Anti-hepatitis B Core Antigen Assays in Japan for Prevention of HBV Reactivation. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.
- 5) **Takako Inoue**, Shuko Murakai, Susumu Tsutsumi, Kumiko Oone, Kazuto Tajiri, Hiroyuki Kishi, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Takaaki Goto, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Comparative

Study for Anti-Hepatitis B Surface Antigen Titers Based on Two Measurement Methods: Using Monoclonal Antibodies Isolated from Hepatitis B Vaccinated Japanese Recipients. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.

- 6) Takako Inoue, Noriyo Ochi, Takaaki Goto, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Kumiko Oone, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Application of Highly Sensitive Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Surface Antigen to Detect Occult HBV infection: an Appropriate Method as Pre-Transfusion Testing. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.
- 7) 五藤 孝秋, 脇本 幸夫, 井上 貴子, 田中 靖人 電子カルテのアラート機能を応用した肝炎ウイルス検査支援システムの構築 第62回日本臨床検査医学会学術集会 2015年11月19日~22日 岐阜市
- 8) Takako Inoue, Noriyo Ochi, Takaaki Goto, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Application of Highly Sensitive CLEIA for HBsAg: an Appropriate Method to Detect Occult HBV viremia. APASL “Modern Hepatology”, Feb. 20-24, 2016. Tokyo, Japan.
- 9) 井上 貴子、五藤 孝秋、杉浦 時雄、遠藤 剛、伊藤 孝一、脇本 幸夫、田中 靖人 当院における小児患者のHBc抗体陽性率およびHBV母子感染予防処置をした小児のHBc抗体価推移

について 第55回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会 2016年3月6日 浜松市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## 学童期におけるHBV水平感染についての検討

研究分担者 山崎一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター  
共同研究者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター長  
八坂貴宏 長崎県上五島病院 院長  
白濱 敏 長崎県上五島病院 名誉院長

### 研究要旨

長崎県離島において1985年から1992年において8才から15才までの小中学生を対象にHBs抗原スクリーニングを行い1,616人が受診した。出生年は1969年から1984年であった。HBs抗原陽性率は1.8%であった。このスクリーニングで、凍結保存された血清を用いて、HBV非キャリアのHBc抗体を測定し、HBs抗原陰性者の水平感染リスクについて検討した。HBs抗原陰性者1,558例においてHBc抗体陽性者は125例(8.0%)であった。また初回受診時HBc抗体陰性者710例において、その後のHBc抗体価を検討したところ1.0以上に陽転化した症例は11例(1.5%)であった。陽転化した11例のHBc抗体価は10例が1.1~1.9と低力価で、その後も経過が追えていた9例はいずれも陰性化していた。(結論)HBs抗原陽性率1.8%の同世代のHBc抗体陽性率は8.0%であった。また学童期にHBc抗体価が10以上に陽転化した症例は認めなかった。

### A. 研究目的

B型肝炎ウイルスの感染経路として分娩時の産道感染による母児間垂直感染と、出生後に感染する水平感染がある。小児期の水平感染においては、不顕性感染を含めてどの程度の割合で感染が発生しているのか不明である。

小児期に水平感染のリスク予防の観点から、ユニバーサルワクチンによる接種の問題が議論されているが、推奨する根拠としての水平感染のリスクの程度について検討する。

### B. 研究方法

1985年から1992年に上五島在住の小児生および中学生を対象に行った。なおHBs抗原スクリーニングについては保護者、学校教員に対し説明を行い希望者のみが受診した。また残余血清は凍結保存し、後日再検またはB型関連マーカーの追加測定を行う旨についても合わせて説明した。検査費用の負担はすべて上五島病院が負担した。

HBs抗原の測定はRPHA法で行われた。HBs抗原陰性者の凍結保存血清を用いてHBc抗体をCLEA法で測定した。またHBc抗体価10

以上の症例については高感度HBs抗原で再検した。

### (倫理面への配慮)

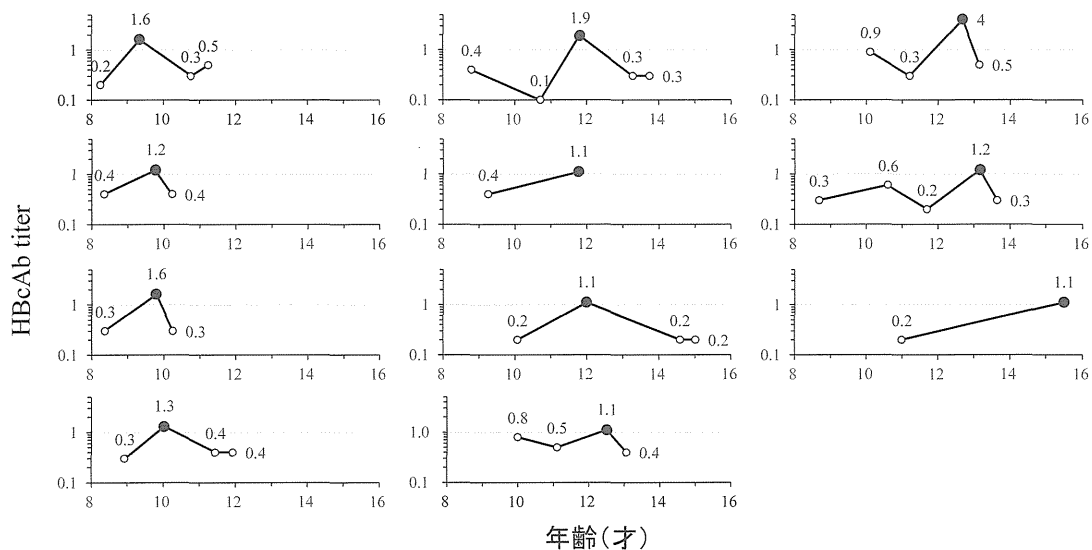
研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

### C. 研究結果

1) HBs抗原スクリーニング受診者スクリーニング受診者は1,616人であった。その背景を表1に示す。その後も再受診の制限はせず希望者はHBs抗原を測定し血清を凍結保存したが、再受診者は739例(46%)であった。再受診者739例中、2回受診者は451人、3回受診者は89人、4回受診者は148人、5回受診者は51人であった。

表1 スクリーニング受診者の背景

受診者	1,616人
採血時年齢中央値(才)	11.5(8-16)
出生年	1969年~1984年
男n(%)	828人(51.2)
再受診者 n(%)	739人(45.7)



(図1)HBc抗体が陽転化した11症例の抗体価の経時推移

## 2) 非HBVキャリアにおけるHBc抗体陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人においてHBs抗原 (RPHA法) が陽性であったのは 29 人 (1.8%) であった。HBs抗原 (RPHA法) 陽性者 29 人を除した 1,587 人において、測定に十分な保存血清量が残っていた 1,563 人のHBc抗体 (CLEIA法) を測定した結果、陽性者は 130 人 (8.3%) であった。

HBc抗体陽性者 130 人中、抗体価 10 以上でかつHBs抗体 (PHA法) 陰性であった 9 例において、ICT-CLEIA法によりHBs抗原を再検した。ICT-CLEIA法でHBs抗原陽性またはボーダーライン判定は 5 例であった。HBVキャリアまたはその可能性が否定できない 5 例を除外した 1,558 例のHBc抗体陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

## 3) HBc抗体の陽転率

HBVキャリアまたはその可能性が否定できない症例を除外した 1,558 例のうち、HBc抗体陰性 1,433 例においてその後複数回スクリーニングを受診した者は 710 例 (49.5%) であった。710 人中陽転者は 11 人 (1.5%) であった。陽転化した 11 人のHBc抗体価の経時推移を図 1 に示す。陽転化したときの抗体価は 1.1~4.0 で、10 例は 1.1~1.9 と低力価であった。また陽転化後の経過が追えた 9 例はいずれも後陰性化し、HBc抗体の陽転化は一過性であった。

## D. 考察

1985 年から 1992 年において 8 才から 15 歳までの学童期におけるHBs抗原スクリーニングが行われ、HBs抗原陽性率は 1.8% であった。このスクリーニングの際、凍結保存された血清を用いて、HBs抗原陰性者 (非HBVキャリア) の水平感染のリスクについて検討した。HBs抗原陰性者 1,558 例についてHBc抗体を測定し、抗体価 1 以上の陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

HBc抗体陰性者 710 例においてその後のHBc抗体価の推移を検討した。陽転化例は 11 例 (1.5%) であった。そのうち 10 例は 1.1~1.9 の低力価で、陽転化後の経過が追えた 9 例はいずれも一過性の陽性で、その後陰性化し持続陽性例は認めなかった。これらの症例は、HBV感染後 integrate されなかったのか、または非特異的の反応であるのかは、今回検討できていない。

いずれにしても学童期においてHBc抗体陽性価が 10 COI 以上に上昇するような水平感染のリスクがある症例は認めなかった。学童期のHBc抗体陽性率は 8.0% であったが、これは学童期以前の水平感染による可能性が考えられた。

## E. 結論

HBs抗原陽性率 1.8% の同世代学童期集団においてHBc抗体陽性率は 8.0% であった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 垂直感染・水平感染別にみた B 型肝炎ウイルス持続感染者の推計

研究分担者 田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

### 研究要旨

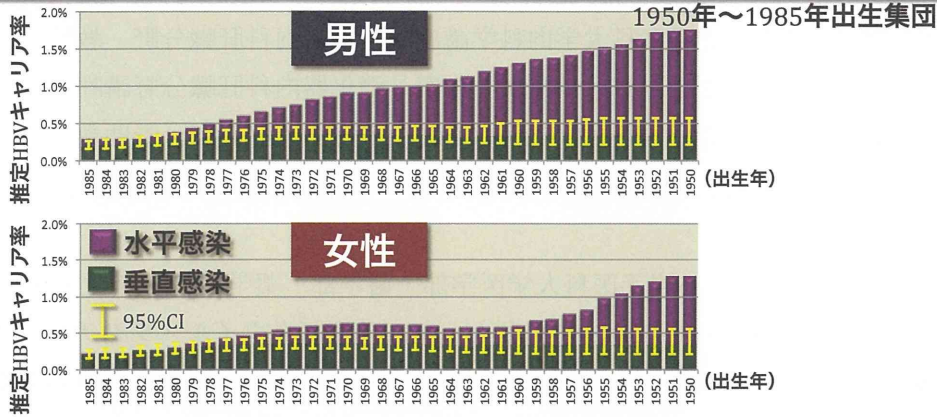
【目的】 1950-85 年に出生した垂直感染または水平感染による B 型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者 (キャリア) 数を推計する。

【方法】 数理モデルを用いて、性・年齢階級別にみた B 型肝炎表面抗原 (HBs 抗原) 陽性率および HBe 抗原陽性率から垂直感染または水平感染による HBV キャリア率を計算した。HBV キャリア妊婦からの出生児への垂直感染率は、妊婦の HBe 抗原の有無により、それぞれ 90%、10%とした。

【結果】 垂直感染による HBV キャリア率は、男女とも 36 年間 (1950-85 年) のいずれの出生児でも、ほぼ 0.3%のまま一定であった。対照的に垂直感染による HBV キャリア率は、男性で 1.43%から 0.10%に、女性で 0.95%から 0.03%にそれぞれ減少していた。1950 年から 1985 年に出生した推定 HBV キャリアの総数は 522,500 (355,488 - 693,606) 人であった。その中で垂直感染および水平感染による推定 HBV キャリア数はそれぞれ 197,574 (149,505 - 288,709) 人、324,926 (205,983 - 404,896) 人であり、割合はそれぞれ 37.81%、62.19% (1 : 1.64) であった。垂直感染および水平感染によるキャリア数の割合は、男性では 1 : 2.20、女性では 1 : 1.06 であった。

【結語】 垂直感染による感染率は 1986 年に B 型肝炎母子感染防止事業が開始されるまで一定であった。対照的に水平感染による感染は毎年減少していた。これは社会経済、環境、医療技術の進歩、ワクチン投与によるものと考えられた。

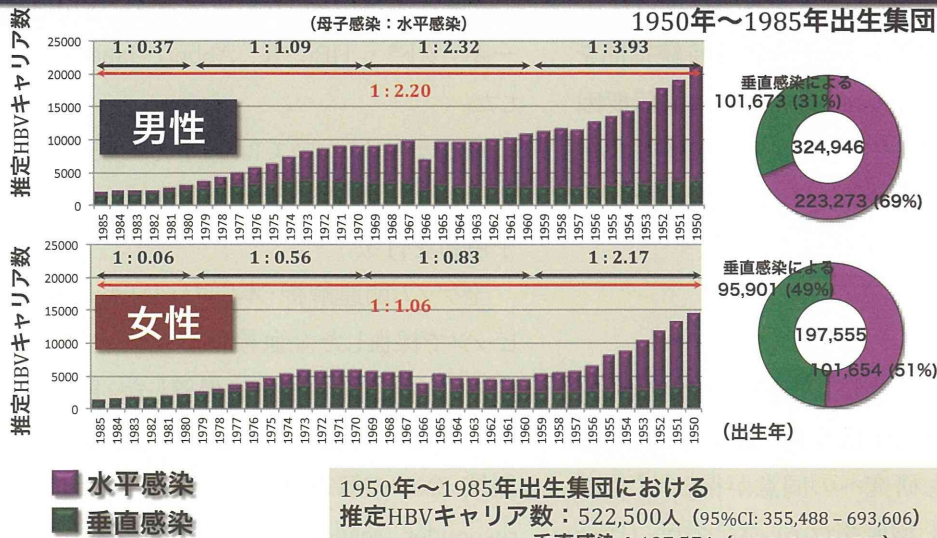
**垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計**  
**【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】**  
**1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア率の推定値**



T. Sato, (J.Tanaka) Hep Res 2014 ; 44 : E181-E188 doi:

- 年次別 母の年齢別にみた出生数(1950- 1989年)
- 年次別 (母の)年齢別HBs抗原陽性率
- HBVキャリアの年齢別、HBe抗原陽性率
- 垂直感染による推定キャリア数 出生性比

**垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計**  
**【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】**  
**1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア数の推定値**



1950年～1985年出生集団における  
 推定HBVキャリア数：522,500人 (95%CI: 355,488 - 693,606)  
 垂直感染：197,574 (149,505 - 288,709)  
 水平感染：324,926 (205,983 - 404,896)

Hep Res 2014 ; 44 : E181-E188 doi: 10.1111/hepr.12288.

## 若年成人における B 型肝炎ウイルス（HBV）および HBV ワクチンの抗体価持続期間と初期低反応に寄与する遺伝的要因に関する研究

研究分担者 滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 教授  
共同研究者 宮坂 昭生 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野講師  
柿坂 啓介 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野助教

### 研究要旨

B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生 660 名のうち、研究への同意が得られた 430 名を対象とした。B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。HBs 抗体価（CLIA 法）の反応性は、non responder（10mIU/ml 未満）7%、low responder（10 mIU/ml-100 mIU/ml 未満）31%、responder（100 mIU/ml 以上）62%であった。HBc 抗体陽性者は 3 名であった。ワクチン接種 12 か月後の HBs 抗体価評価に同意した 149 名の HBs 抗体価を調査し、79%が 10 mIU/ml 以上だった。

### A. 研究目的

若年成人の HBV ワクチンへの初期低反応の遺伝的要因やワクチンの抗体価持続期間を調査し、HBV ワクチンの反応性への遺伝的要因の関与の有無やワクチン接種後の獲得された抗体価の自然経過を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

H25 年、H26 年に B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生のうち研究への同意が得られたものを対象とした。B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体を測定した。また、ワクチン接種から 1 年後、2 年後に HBs 抗体測定の同意が得られたものを対象に HBs 抗体価を測定した。本学の方針により、ワクチン接種後 1 か月での HBs 抗体価が 50 mIU/ml を下回ったものには、

ワクチンを倍量投与している。

被験者血清中の HBs 抗体価を CLIA 法（アーキテクト®・HBc II, Abbott Japan）で測定した。

遺伝的要因については検体を筑波大学に送付し DNA 抽出を行い、下記の方法にて遺伝子解析を行う。

全ゲノム関連解析：本学で EDTA-Na 添加スピッツで採血した全血検体を筑波大学へ送付し DNA を抽出し、検体を保管した。B 型肝炎ウイルスワクチンへの反応性に影響する既報の HLA 領域 SNP の解析を行い、non responder, low responder, responder の 3 群間におけるアレル頻度を比較し、保護的またはリスク的に作用するアレルを決定する。既報の B 型肝炎ワクチン non responder に多い HLA allele の保有率を評価するため、DNA の一部を公益財団法人 HLA 研究所に委託し HLA 遺伝子型タイピングを行う。また、HLA 領域以外にワクチン反応性を規定する遺伝子座を同定するために、国立

国際医療センター肝炎情報センターにDNAを送付し、genome-wide association study (GWAS)を行い、non responder、low responder と responder を規定する SNP を同定する。さらにその遺伝子の機能解析を行って B 型ワクチンに対する宿主の免疫応答を規定する要因を明らかにする。

### C. 研究結果

平成 25 年度・平成 26 年度の岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生の 660 名のうち 12 か月後の採血には 149 名が、更に 24 か月後の採血に同意したのは 285 名のうち 35 名であった。149 名、35 名のそれぞれの研究参加対象者の平均年齢はそれぞれ 24.4 歳、25.1 歳で、男女比は男:女でそれぞれ 79:70、19:16 であった。

昨年度の結果では、ワクチンにより獲得した HBs 抗体の反応性は、37 名(8.6%)が non responder、241 名(56%)が responder であった。現在、研究参加同意者 430 名の HLA 遺伝子型タイピングを解析中である。

12 か月後の HBs 抗体価測定に 149 名が同意した。HBs 抗体価は平均 75.7 mIU/mL であった(図 1)。このうち 33 名が接種後の抗体価評価で 50 mIU/ml を下回り、昨年中に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されなかった 116 名のうち 101 名が 10 mIU/ml 以上を維持していたが、追加接種した 33 名のうち 17 名は 10 mIU/ml 以下であった。

24 か月後の HBs 抗体価測定に 35 名が同意した。HBs 抗体価は平均 28.1 mIU/mL であった(図 2)。このうち 10 名が抗体価不足のため、ワクチン効果判定後に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されていない 25 名のうち 15 名が 10 mIU/ml 以上を維持し、追加接種した 10 名のうち 3 名は 10 mIU/ml 以下であった。

### D. 考 察

我が国で増加傾向にあるジェノタイプ A ウイルスに感染した場合、その 10%前後が持続感染状態(キャリア化)になると推定されており、成人での HBV キャリアが増加する要因と考えられている。

感染予防には B 型肝炎ウイルスワクチンが有用と考えられるが、その抗体価持続期間について明らかになっていない。

本研究の本年度の結果で、ワクチン接種後 12 か月後の採血で 10 mIU/ml を下回った 32 名のうち 17 名は単回倍量の追加接種を受けていた。残りの 15 名はすべて Low responder であった。また、24 か月後の抗体価が 10 mIU/mL であった 13 名のうち 3 名は効果判定時 Responder であった。効果判定時の HBs 抗体価と 1 年後の HBs 抗体価を比較すると正の相関関係を認めた ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ , 図 3)。抗体価の維持にもワクチンの反応性が関与している可能性が示唆された。

### E. 結 論

抗体価の維持には、ワクチンへの初期反応性が関与している可能性が示唆された。

### F. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし